

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## EP173933

Publication Title:

1-6-naphthyridine derivatives useful in the treatment of blood vessel diseases

Abstract:

The present invention describes 1,6-naphthyridine derivatives of the general formula: wherein R1 is an unsubstituted or substituted aromatic or heteroaromatic ring, R2 is a straight-chained or branched alkyl radical containing up to four carbon atoms or a benzyl radical, R3 is a hydrogen atom, a straight-chained or branched alkyl radical or an alkoxycarbonyl radical containing up to four carbon atoms, R4 is a straight-chained or branched alkyl radical containing up to four carbons and R5 is a carbonyl group or a straight-chained, branched or cyclic alkoxycarbonyl radical which contains up to 17 carbon atoms and optionally also contains an oxygen, sulphur or nitrogen atom; as well as the pharmacologically acceptable salts thereof, which are useful for treating diseases of the blood vessels.

-----  
Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

⑫

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑪ Anmeldenummer: 85110646.8

⑫ Anmeldetag: 23.08.85

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>: **C 07 D 471/04**  
**A 61 K 31/435**  
**//C07D213/80, (C07D471/04,**  
**221:00, 221:00)**

⑩ Priorität: 25.08.84 DE 3431303  
 29.01.85 DE 3502790

⑬ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
 12.03.86 Patentblatt 86/11

⑭ Benannte Vertragsstaaten:  
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑮ Anmelder: GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT  
 Salzufer 16  
 D-1000 Berlin 10(DE)

⑯ Erfinder: Satzinger, Gerhard, Dr.  
 Im Mattenbühl 7  
 D-7809 Denzlingen(DE)

⑰ Erfinder: Hartenstein, Johannes, Dr.  
 Föhrenbühl 23  
 D-7801 Stegen-Wittental(DE)

⑰ Erfinder: Mannhardt, Karl, Dr.  
 Pfauenstrasse 14  
 D-7807 Elzach-Oberprechtal(DE)

⑰ Erfinder: Kleinschroth, Jürgen, Dr.  
 Freiburger Strasse 13  
 D-7809 Denzlingen(DE)

⑰ Erfinder: Osswald, Hartmut, Prof. Dr.  
 Kiefernweg 1  
 D-7808 Waldkirch 2(DE)

⑰ Erfinder: Weinheimer, Günter, Dr.  
 Sachsenstrasse 4  
 D-7809 Denzlingen(DE)

⑰ Erfinder: Fritschl, Edgar, Dr.  
 Am Scheuerwald 2  
 D-7811 St. Peter(DE)

⑭ 1,6-Naphthyridin-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.

⑮ Es werden 1,6-Naphthyridin-Derivate der allgemeinen Formel I



(1)

in welcher

R<sup>1</sup> einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen oder heteroaromatischen Ring,

R<sup>2</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe oder einen Alkoxycarbonylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen,

R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen,

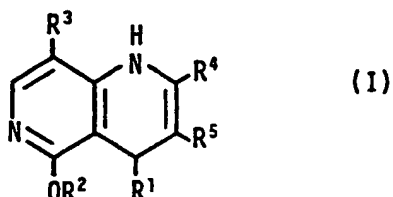
R<sup>5</sup> eine Carboxylgruppe oder einen Alkoxycarbonylrest, der bis zu 17 Kohlenstoffatome und gegebenenfalls auch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen enthält, bedeuten

sowie gegebenenfalls deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, beschrieben.

Es wird auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I und Arzneimittel zur Bekämpfung von Gefäßkrankheiten beschrieben.

B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft neue 1,6-Naphthyridin-Derivate der allgemeinen Formel I



in welcher

R<sup>1</sup> einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen oder heteroaromatischen Ring,

R<sup>2</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe oder einen Alkoxy-carbonylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen

R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und

R<sup>5</sup> eine Carboxylgruppe oder einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkoxy-carbonylrest, der bis zu 17 Kohlenstoffatome und gegebenenfalls auch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält,

bedeuten

sowie gegebenenfalls deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

Als aromatische oder heteroaromatische Ringe R<sup>1</sup> kommen vor allem infrage unsubstituierte oder ein- oder zweifach durch niedrige polare oder unpolare Reste substituierte Phenyl-, Thienyl-, Pyridyl- oder 2,1,3-Benzoxadiazolylreste.

0173933

1 Es werden solche 1,6-Naphthyridinderivate bevorzugt in welchen

5  $R^1$  einen unsubstituierten oder durch Halogen, Cyano, Nitro, Niederalkyl, Niederalkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Niederalkylen-dioxy wie z.B. Methylendioxy, Niederalkylamino insbesondere Dimethyl- oder Diethylamino, Methylthio- oder Trifluormethylreste mono- oder disubstituierten Phenylrest oder einen Thienyl-, Pyridyl-, oder 2,1,3-Benzoxadiazolylrest bedeutet.

10  $R^3$  ist bevorzugt Wasserstoff, 1-4 C Alkyl oder eine niedere Alkoxy-carbonylgruppe mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen

$R^4$  bedeutet bevorzugt eine niedere Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen, insbesondere die Methyl- oder Ethylgruppe

15

$R^5$  stellt bevorzugt eine Carboxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe mit bis zu 17 C-Atomen dar. Es können hier auch kompliziertere und voluminösere Reste infrage kommen, die gegebenenfalls weitere Heteroatome, wie Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome enthalten. Typische Beispiele solcher Reste sind Amine, wie niedere N-Benzyl-N-alkylaminoalkylreste, N,N-Dialkylaminoalkylreste oder niedere Alkylthioalkyl- oder Alkoxyalkylreste.

20 Besonders bevorzugt werden 1,6-Naphthyridin-Derivate der allgemeinen Formel I, in welcher

30  $R^1$  einen unsubstituierten oder einen vorzugsweise in 2- oder 3-Position durch Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethyl substituierten Phenylrest oder einen vorzugsweise in 2,3- oder 2,6-Position durch Halogenatome, die gleich oder verschieden sein können, disubstituierten Phenylrest oder einen unsubstituierten Thienylrest

35  $R^2$  einen Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek. Butyl-, Isobutyl- oder Benzylrest

0173933

- 1 R<sup>3</sup> Wasserstoff, vorrangig die Methyl- aber auch die Ethyl- oder Isopropylgruppe oder einen Alkoxycarbonylrest der allgemeinen Formel II



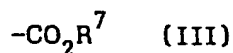
5

in welcher R<sup>6</sup> eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe insbesondere die Ethylgruppe bedeutet

R<sup>4</sup> einen Methyl- oder Ethylrest und

10

R<sup>5</sup> einen Carboxyl- oder Alkoxycarbonylrest der allgemeinen Formel III



15

in welcher R<sup>7</sup> entweder Wasserstoff, einen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert. Butyl- oder Benzylrest, eine Alkoxyalkyl- oder Alkylthioalkylgruppe der allgemeinen Formeln IV und V

20



worin R<sup>8</sup> eine niedere Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen und n die Zahlen 2 oder 3 bedeutet

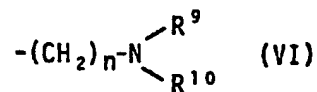
25

30

35

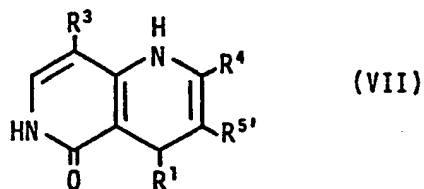
0173933

1 oder eine Aminoalkylgruppe der allgemeinen Formel VI



5 worin  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff eine geradkettige oder verzweigte niedere Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe darstellen oder gemeinsam eine niedere Alkylengruppe bilden und n die  
10 Zahlen 2 oder 3 bedeutet, darstellt.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von 1,6-Naphthyridin-Derivaten der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man 1,6-Naphthyridinon-Derivate der allgemeinen Formel VII  
15



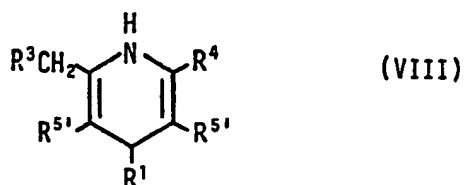
20 in welcher  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $\text{R}^{5'}$  einen Alkoxycarbonylrest der allgemeinen Formel III bedeutet, in an sich bekannter Weise alkyliert.  
25

Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen  $\text{R}^5$  für eine Carboxylgruppe steht, werden bevorzugt hergestellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $\text{R}^5$  für einen Benzyloxycarbonylrest steht, in an sich bekannter Weise hydro-  
30 genolytisch spaltet.

0173933

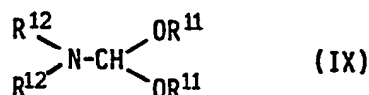
1 Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII können z.B. nach der  
deutschen Patentanmeldung P 33 27 650 hergestellt werden, indem man entweder

5 a) ein Dihydropyridin der allgemeinen Formel VIII



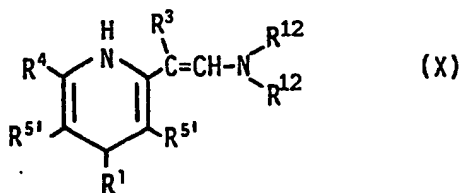
10 in welcher  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^{5'}$  die oben genannte Bedeutung haben,  
in Gegenwart einer Base mit s-Triazin umgesetzt,

15 b) ein 1,4-Dihydropyridin der allgemeinen Formel VIII mit einem  
Dialkylformamid-dialkylacetal der allgemeinen Formel IX



20 in welcher  $\text{R}^{12}$  gleich oder verschieden sein kann und eine  
Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet und die Reste  $\text{R}^{11}$  jeweils  
eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder gemein-  
sam eine Alkylengruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen be-  
deuten,

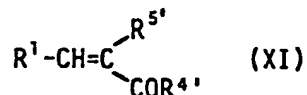
25 zur Reaktion bringt und die erhaltenen Verbindungen der  
allgemeinen Formel X



30 in welcher  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{5'}$  und  $\text{R}^{12}$  die oben angegebene Be-  
deutung besitzen, mit Ammoniak umgesetzt,  
oder,



- 1 c) 2,4-Dihydroxypyridin mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



- 5 in welcher  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^{5'}$  die oben genannte Bedeutung haben, und  $\text{R}^{4'}$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, in Gegenwart von Ammoniak umgesetzt.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XI sind bekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden [Org. Reactions, Vol. 15 (1967) S. 204 ff.]. 2,4-Dihydroxypyridin ist Handelsprodukt.

15

Die für das Verfahren a) und b) eingesetzten 1,4-Dihydropyridine der allgemeinen Formel VIII sind bekannt [vgl. z.B. Chem. Rev. 82 (1982) S. 223] oder sie können in analoger Weise hergestellt werden.

20

Zur Durchführung der Reaktion a) wird das 1,4-Dihydropyridin-derivat mit s-Triazin in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart starker Base wie z.B. Alkalialkoholaten oder Natriumhydrid in einem inerten organischen Lösungsmittel auf Temperaturen von 50-160°C, vorzugsweise 100-150°C erhitzt. Als Lösungsmittel  
25 eignen sich hier vor allem polare Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Ethylenglykoldimethylether oder niedere Alkohole wie Ethanol.

30

Zur Durchführung der Reaktion nach Verfahrensvariante b) wird das entsprechende 1,4-Dihydropyridinderivat mit einer äquivalenten oder überschüssigen Menge Dialkylformamiddialkylacetal, vorzugsweise in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, unter Erwärmen umgesetzt. Als geeignete Formamidacetale kommen vor allem  
35 Dimethylformamid-dimethylacetal und Dimethylformamid-diethylacetal in Frage.

0173933

1 Das nach der Verfahrensvariante b) erhaltene Zwischenprodukt der  
allgemeinen Formel X wird durch Reaktion mit Ammoniak in Gegen-  
wart eines vorzugsweise protischen Lösungsmittels bei Raum-  
temperatur oder bei höherer Temperatur, bevorzugt bei der Siede-  
5 temperatur des verwendeten Lösungsmittels, in Verbindungen der all-  
gemeinen Formel VII übergeführt. Als Lösungsmittel sind vor allem  
niedere Alkohole, wie Methanol oder Ethanol geeignet.

10 Die Reaktion c) wird vorzugsweise in inerten organischen Lösungs-  
mitteln, insbesondere niederen Alkoholen wie z.B. Methanol, Ethanol  
oder Isopropanol durchgeführt. Es ist auch zweckmäßig, bei höheren  
Temperaturen, vorzugsweise bei Siedetemperatur des verwendeten  
Lösungsmittels zu arbeiten. Die Reaktionsprodukte lassen sich mit  
15 bekannten Trennverfahren, wie Kristallisation und/oder Chromato-  
graphie, isolieren und reinigen.

Die Herstellung der 1,6-Naphthyridin-Derivate der allgemeinen  
Formel I erfolgt erfindungsgemäß nach üblichen, für die  
O-Alkylierung von Lactamen in der Literatur beschriebenen Ver-  
fahren (vgl. Adv. Heterocyclic Chem. 12 (1970), 185-212).  
20 Geeignete Alkylierungsmittel sind Alkylhalogenide und Alkylsul-  
fonate, Dialkylsulfate und Trialkyloxoniumsalze.

25 Zur Reaktion mit Alkylhalogeniden werden die Verbindungen der  
allgemeinen Formel VII in Form ihrer Metallsalze, vorzugsweise  
ihrer Alkali- oder Silbersalze eingesetzt, die entweder separat  
hergestellt oder in situ mit Hilfe geeigneter Basen wie Metall-  
hydriden, -carbonaten oder -alkoxiden in einem aprotischen  
Lösungsmittel erzeugt werden.

30 Als geeignete Lösungsmittel kommen, in Abhängigkeit vom jeweiligen  
Alkylierungsmittel, nahezu alle inerten organischen Lösungsmittel  
in Frage wie offenkettige, cyclische oder auch aromatische Kohlen-  
wasserstoffe z.B. n-Pentan, n-Hexan, Cyclohexan, Benzol oder  
35 Toluol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan,  
1,2-Dichlorethan, Ether wie z.B. Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan,  
sowie dipolare aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid,  
Hexamethylphosphorsäuretriamid und Dimethylsulfoxid. Der Tempe-  
raturbereich kann je nach verwendetem Lösungsmittel zwischen  
-20 °C und dem Siedepunkt des betreffenden Lösungsmittel variiert  
werden.

0173933

- 1     Aufgrund des ambidenten Charakters des Lactamanions erhält man  
bei der Alkylierung vielfach Gemische aus O- und N-Alkylierungs-  
produkten je nach Reaktionsbedingungen und verwendetem Alkylierungs-  
mittel (J. Org. Chem. 32 (1967), 4040 ff).
- 5     Die Trennung der erhaltenen Produktgemische kann durch chromato-  
graphische Methoden und/oder Kristallisation erfolgen.

Die 1,6-Naphthyridin-Derivate der allgemeinen Formel I, bei denen  $R^2$   
eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, werden bevorzugt durch Umsetzung  
10 der 1,6-Naphthyridinone der allgemeinen Formel VII mit Trimethyl- bzw.  
Triethyloxoniumsalzen, insbesondere Trimethyloxoniumtetrafluorborat,  
in einem aprotischen Lösungsmittel erhalten. Die Herstellung der  
O-Propyl-, O-Isopropyl-, O-Butyl-, O-sec-Butyl-, O-Isobutyl- und  
O-Benzylverbindungen erfolgt dagegen vorteilhaft durch Alkylierung  
15 der Alkalimetall- oder Silbersalze mit entsprechenden Alkyl- oder  
Benzylhalogeniden.

Saure oder basische Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche  
für  $R^5$  eine Carboxylgruppe bzw. einen substituierten oder unsubsti-  
20 tuierten Aminoalkoxycarbonylrest  
aufweisen, überführt man zum Zwecke der Reinigung und aus galenischen  
Gründen bevorzugt in kristalline, pharmakologisch verträgliche Salze.

Für den Fall, daß  $R^5$  eine Carboxylgruppe darstellt, lassen sich  
25 mit Basen, wie z.B. Hydroxiden oder Carbonaten, entsprechende Salze  
der Alkali- oder Erdalkalimetalle herstellen. Wenn die Reste  $R^4$   
und/oder  $R^5$  basischen Charakter aufweisen, werden Salze in üblicher  
Weise durch Neutralisation der Basen mit entsprechenden anorganischen  
oder organischen Säuren erhalten. Als Säuren kommen z.B. Salzsäure,  
30 Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure,  
Weinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure,  
Ascorbinsäure, Malonsäure oder Bernsteinsäure in Frage.

Da die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I  
35 am C-4 ein chirales Zentrum aufweisen, können sie entweder als  
racemische Gemische oder in Form der Enantiomeren vorliegen.

0173933

1 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind hochwirksame  
Calciumantagonisten. Im Gegensatz zu bekannten Calciumantagonisten  
ist in therapeutischen Konzentrationen keine Cardiodepression  
5 (negativ inotrope, negativ chronotrope Wirkung) zu erwarten.

Aufgrund ihrer gefäßspasmolytischen Wirkungen sind sie vor allem  
bei cerebralen, cardialen und peripheren Gefäßerkrankungen wie  
myokardialer Ischämie, bei cerebralem Infarkt, pulmonalen Throm-  
10 bosen und bei Arteriosklerose und anderen stenotischen Erschei-  
nungen indiziert, insbesondere weil im Vergleich mit bekannten  
Präparaten ähnlicher Wirkungsweise negativ inotrope Nebeneffekte  
weitgehend fehlen. Die 1,6-Naphthyridin-Derivate der vorliegenden  
Erfindung sind daher wertvolle Mittel für die Bekämpfung der  
Herz-Kreislauf-Mortalität. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden  
15 Erfindung ist daher die Verwendung von 1,6-Naphthyridin-Derivaten  
der allgemeinen Formel I bei der Bekämpfung von Gefäßerkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können  
in flüssiger oder fester Form oral oder parenteral appliziert werden.  
20 Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welches  
die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel,  
Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol,  
25 Komplexbildner (wie Äthylendiamin-tetraessigsäure und deren nicht-  
toxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Poly-  
äthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind  
z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse  
Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure),  
30 Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische  
und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylen-  
glykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können ge-  
wünschtenfalls zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

35

**0173933**

1 Die enteral verabreichten Einzeldosen liegen im Bereich von etwa  
5 bis 250 mg, vorzugsweise 20 - 100 mg. Parenteral werden etwa  
1 bis 20 mg gegeben.

5 Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

10

15

20

25

30

35

1

B e i s p i e l 1

5

(±)-4-(2-Fluorphenyl)-1,4-dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester

10

15

1,1 g (37 mMol) Natriumhydrid (80%-ig in Paraffinöl) werden in 70 ml trockenem Dimethylformamid suspendiert und unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 10 g (32 mMol) (±)-4-(2-Fluorphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-2-methyl-5-oxo-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester in 100 ml Dimethylformamid zugetropft. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird noch 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann werden 5,9 g (35 mMol) Isopropyljodid in 30 ml Dimethylformamid zugegeben. Man rührt weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur, rotiert das Lösungsmittel im Vakuum ab und verrührt den öligen Rückstand mit 100 ml Wasser. Die entstehende hellbraune Kristallmasse wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

20

25

30

Zur Reinigung des Rohprodukts wird dieses aus einer Mischung von 400 ml Essigsäureethylester und 50 ml Methanol kristallisiert, wobei das O-Alkylierungsprodukt in hoch angereicherter Form als leichter lösliche Komponente in der Mutterlauge verbleibt. Diese wird zunächst über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 9:1 chromatographiert, wobei das noch vorhandene Ausgangsmaterial vollständig abgetrennt wird; weitere Chromatographie über Kieselgel mit Toluol/ Essigsäureethylester 3:1 ergibt nahezu reinen (±)-4-(2-Fluorphenyl)-1,4-dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester ( $R_f$  0,3). Kristallisation aus n-Hexan/Diisopropylether liefert schließlich DC-reine Kristalle vom Schmp. 164-165 °C.

35

Der als Ausgangsprodukt verwendete (±)-4-(2-Fluorphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-2-methyl-5-oxo-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester wird wie folgt hergestellt:

- 1 Zu einer Suspension von 3,8 g (130mMol) Natriumhydrid  
(80%ig in Paraffinöl) in 60 ml trockenem Dimethylformamid  
wird unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 31,5 g  
(120mMol) 4-(2-Fluorphenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-  
5 3,5-dicarbonsäuredimethylester in 260 ml Dimethylformamid  
getropft. Bei Nachlassen der Gasentwicklung wird noch  
10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend  
werden 10,0 g (120mMol) s-Triazin in 260 ml Dimethylformamid  
zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden auf 110°C  
10 erhitzt und nach dem Abkühlen im Vakuum eingeeengt. Der  
dunkle Rückstand wird mit 600 ml Aceton verrührt, filtriert  
und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird  
mit 300 ml Methanol aufgekocht, die nach dem Abkühlen ge-  
bildeten Kristalle abfiltriert und zur weiteren Reinigung  
15 aus Methanol umkristallisiert.

Man erhält (±)-4-(2-Fluorphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-  
2-methyl-5-oxo-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester  
in Form schwach beiger Kristalle vom Schmp. 315-316°C (Z).

- 20 In analoger Weise werden die folgenden Verbindungen erhalten:

25 (±)-4-(2-Bromphenyl)-1,4-dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-1,6-naph-  
thyridin-3-carbonsäuremethylester (1.a), Schmp. 201-202 °C aus Diiso-  
propylether

(±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1,6-naph-  
thyridin-3-carbonsäuremethylester (1.b) Schmp. 170 °C aus Diisopropyl-  
ether/Methanol

30 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-phenyl-1,6-naphthyridin-  
3-carbonsäuremethylester (1.c), Schmp. 132-133 °C aus n-Hexan

(±)-4-(3-Chlor-2-fluorphenyl)-1,4-dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-1,6-  
naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (1.d), Schmp. 166-167 °C aus  
35 n-Hexan

- 1 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (1.e), Schmp. 174-175°C aus n-Hexan
- 5 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (1.f), Schmp. 199-200°C aus Diisopropylether
- 10 (±)-4-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-1,4-dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (1.g), Schmp. 194-195°C aus Diisopropylether
- 15 (±)-1,4-Dihydro-2-methyl-5-propoxy-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (1.h), Schmp. 151-152°C aus n-Hexan/Diisopropylether
- 20 (±)-4-(2-Bromphenyl)-5-ethoxy-1,4-dihydro-2-methyl-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (1.i), Schmp. 203-204°C aus Toluol/Ethylacetat
- 25 (±)-5-Butoxy-1,4-dihydro-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (1.j), Schmp. 107-109°C aus n-Hexan
- 30 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure-(2-methoxyethyl)ester (1.k)  
Schmp. 174-175°C aus Diisopropylether



- 1 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (1.l)  
Schmp. 102-103°C aus n-Hexan
- 5 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäureisopropylester (1.m)  
Schmp. 111-112°C aus n-Hexan
- 10 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäureisobutylester (1.n)  
Schmp. 115-116°C aus n-Hexan
- 15 (±)-4-(2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (1.o)  
Schmp. 272-273°C aus Diisopropylether
- 20 (±)-5-Sec-Butoxy-1,4-dihydro-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester•Hydrochlorid (1.p)  
Schmp. 148-150°C aus Diisopropylether/Ethylacetat
- (±)-1,4-Dihydro-5-isobutoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (1.q)  
Schmp. 118-119°C aus Petroleumbenzin, 60-80°C
- 25 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäure-tert.-butylester (1.r)  
Schmp. 209°C aus n-Hexan/Diisopropylether
- 30 (±)-2-Ethyl-1,4-dihydro-5-isopropoxy-8-methyl-4-phenyl-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (1.s)  
Schmp. 176-177°C aus n-Hexan/Diisopropylether

1 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäure-[2-(N-benzyl-N-methylamino)-  
ethyl]ester Dihydrochlorid (1.t)

Schmp. 148-150°C aus Ethylacetat/Acetonitril

5

(±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)ester  
Dihydrochlorid (1.u)

Schmp. 148-150°C aus Diisopropylether

10

(±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäure-(2-methylthioethyl)ester (1.v)

Schmp. 154-155°C aus Diisopropylether/Ethylacetat

15

(±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäure-[2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl]ester  
Dihydrochlorid (1.w) Schmp. 163-165°C(Z.) aus Acetonitril

20

(±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-  
1,6-naphthyridin-3,8-dicarbonsäurediethylester (1.x)

Schmp. 140-141°C aus n-Hexan

25

30

35

- 1 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester • Hydrochlorid (1.y)  
Schmp. 137°C aus Ethylacetat
- 5 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-4-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (1.z)  
Schmp. 145-146°C aus n-Hexan/Diisopropylether
- 10 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-thienyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (1.aa)  
Schmp. 110-111°C aus n-Hexan
- 15 (±)-4-(2-Cyanophenyl)-1,4-dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (1.ab)  
Schmp. 182-183°C aus n-Hexan/Diisopropylether
- 20 (±)-5-Benzoyloxy-1,4-dihydro-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (1.ac)  
Schmp. 142-143°C aus n-Hexan/Diisopropylether
- 25 (±)-2-Ethyl-1,4-dihydro-5-isopropoxy-8-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (1.ad)  
Schmp. 112-113°C aus n-Hexan
- 30 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäurebenzylester (1.ae)  
Schmp. 126-127°C aus n-Hexan
- 35 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)-ester (1.af)  
Schmp. 104-105°C aus n-Hexan
- (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure-(3-dimethylaminopropyl)ester (1.ag)  
Schmp. 134-136°C aus n-Hexan/Diisopropylether
- (±)-4-(2-Difluoromethoxyphenyl)-1,4-dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (1.ah)

1 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure-(2-dibenzylaminoethyl)ester (1.ai) 0173933

5 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-methylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (1.aj)

Schmp. 122-124°C aus n-Hexan/Diisopropylether

10 (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure-(2-dimethylaminoethyl)ester (1.ak)

Schmp. 91-93°C aus n-Hexan/Diisopropylether

15

20

25

30

35

1

B e i s p i e l 2

5

(±)-1,4-Dihydro-5-methoxy-2-methyl-4-phenyl-1,6-naphthyridin-3-carbon-  
säuremethylester

10

5 g (17 mMol) (±)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-5-oxo-4-phenyl-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester und 5 g (34 mMol) Trimethyl-oxoniumtetrafluoroborat werden in 200 ml 1,2-Dichlorethan unter Stickstoffatmosphäre 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt und einrotiert. Durch Umkristallisation des Rückstands aus Isopropanol wird das Tetrafluoroborat der gewünschten Verbindung erhalten.

15

Dieses wird mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung und Ether verrührt, die Etherlösung abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Kristallisation der freien Base aus 50 ml n-Hexan/Diisopropylether 2:1 liefert farblose Kristalle vom Schmp. 210-212 °C.

20

Der als Ausgangsprodukt verwendete (±)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-5-oxo-4-phenyl-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester wird in Analogie zu Beispiel 1 unter Verwendung von 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-phenyl-pyridin-3,5-dicarbonssäuredimethylester hergestellt.

25

In analoger Weise erhält man die folgenden Verbindungen:

30

(±)-4-(2-Chlorphenyl)-1,4-dihydro-5-methoxy-2-methyl-1,6-naphthyridin-  
3-carbonsäureethylester (2.a), Schmp. 173-174 °C aus n-Hexan/Diisopropylether

35

(±)-4-(2-Fluorphenyl)-1,4-dihydro-5-methoxy-2-methyl-1,6-naphthyridin-  
3-carbonsäureethylester (2.c), Schmp. 148-150 °C aus n-Hexan

0173933

- 1 (±)-1,4-Dihydro-5-methoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester (2.d), Schmp. 118-120°C aus n-Hexan
- 5 (±)-4-(3-Chlor-2-fluorphenyl)-1,4-dihydro-5-methoxy-2-methyl-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (2.e), Schmp. 214-216°C aus Diisopropylether/Methanol
- 10 (±)-4-(2-Bromphenyl)-1,4-dihydro-5-methoxy-2-methyl-1,6-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester (2.f), Schmp. 204-205°C aus Diisopropylether/Methanol

15

20

25

30

35

0173933

1

B e i s p i e l    3

5

(±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure

10

15

20

25

30

35

3,0 g (6,2 mMol) (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäurebenzylester werden mit 1,5 g 10% igem Palladium auf Aktivkohle in 100 ml Ethanol bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 30 Minuten ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der farblose, kristalline Rückstand aus Diisopropylether/Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäure in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 164-166°C (Z). Der als Ausgangsprodukt verwendete (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäurebenzylester wird in Analogie zu Beispiel 1 unter Verwendung von 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuredibenzylester hergestellt.

B e i s p i e l   4

(±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester

12,5 g (33mMol) (±)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-5-oxo-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester werden portionsweise bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 1,3 g (43mMol) Natriumhydrid (80%ig in Öl) in 200 ml trockenem Dimethylformamid gegeben. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann 7,2 g (43mMol) Isopropyljodid zugegeben und 3 Tage bei dieser Temperatur weitergerührt. Es wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 500 ml Wasser versetzt und 30 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und bei 50°C getrocknet.

Dieses rohe Produktgemisch wird in wenig Ethylacetat gelöst und an Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat 3:1 chromatographiert. Die Fraktionen mit dem  $R_f$  0,4 werden im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit n-Hexan bis zur Kristallisation verrührt. Das gebildete Produkt wird abfiltriert und aus 60 ml n-Hexan unkristallisiert.

Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 102-103°C.

Der als Ausgangsprodukt verwendete (±)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-5-oxo-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester wird wie folgt hergestellt:

6,0 g (0,2 Mol) Natriumhydrid (80%ig in Öl) werden in 100 ml trockenem Dimethylformamid suspendiert und unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 79,2 g (0,2 Mol) 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-trifluormethylphenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester in 400 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur zugetropft. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wird noch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann eine Lösung



0173933

1 von 16,2 g (0,2 Mol) s-Triazin in 300 ml Dimethylformamid  
zugetropft und anschließend 16 Stunden bei 110°C gerührt.  
Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung im Vakuum einge-  
5 dampft, der Rückstand mit 1,5 l Aceton verrührt, vom Unge-  
lösten filtriert, die Acetonlösung im Vakuum eingedampft  
und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol  
9:1 chromatographiert. Die Fraktion mit dem  $R_f$  0,45 wird  
isoliert, mit 200 ml Chloroform verrührt und die nicht ge-  
lösten, hellbeigen Kristalle abfiltriert.

10

Zur weiteren Reinigung wird aus Ethanol umkristallisiert.  
Man erhält farblose Kristalle vom Schmp. 261°C.

Der als Ausgangsprodukt verwendete 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-  
15 trifluormethylphenyl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester wird wie  
folgt hergestellt:

50 g (0,29 Mol) 2-Trifluormethylbenzaldehyd, 76 g (0,58 Mol)  
Acetessigsäureethylester und 30 ml konz. wäßrige Ammoniaklösung  
20 werden in 200 ml Ethanol gelöst und 16 Stunden zum Sieden erhitzt.  
Das nach dem Abkühlen ausgefallene Produkt wird abfiltriert und  
mit kaltem Ethanol nachgewaschen.

25 Man erhält blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 142-143°C.

30

35

- 1 Die folgenden Vergleichsversuche veranschaulichen die pharmakologische Wirksamkeit der Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel I:

5 a) Isolierte glatte Muskeln

von Kaninchen (Gefäßringe, A. basilaris, A. coronaria, A. saphena) werden im Organbad so eingespannt, daß isometrische Kontraktionen gemessen werden können. Die Kontraktion wird durch eine Kaliumdepolarisation in Tyrodelösung ausgelöst.  
10 Diese Versuchsanordnung ist ein bekanntes Standardmodell zur Erkennung von Substanzen, die die in der Kaliumdepolarisation geöffneten Calciumkanäle blockieren (Fleckenstein, 1983). Wie aus Tabelle I hervorgeht, wirken einige Substanzen im nanomolaren Bereich halbmaximal erschlaffend. Diese Potenz übertrifft teilweise die der schon bekannten Calciumantagonisten,  
15 Diltiazem und Nifedipin erheblich.

b) Isolierte Papillarmuskel

20 Papillarmuskel aus der linken Herzkammer des Meerschweinchens werden wie bei isolierten Gefäßen im Organbad zur isometrischen Kontraktionsmessung eingespannt und durch Feldreizung mit einer Frequenz von 250/min (Reizdauer 10 msec, Amplitude supra-maximal) elektrisch gereizt. Die Tabelle II zeigt, daß die Substanzen,  
25 die ihre Ca-antagonistische Wirkung selektiv am glatten Gefäßmuskel entfalten und am Myokard überraschend im therapeutischen Bereich (1-100 nmol) keine negativ, teilweise sogar positiv inotrope Wirkung zeigen. Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß das als Lösungsmittel verwendete Dimethylsulfoxid zur beobachteten positiven Inotropie beigetragen hat. Die Verbindung des Beispiels 1c besitzt bei einer  
30 therapeutischen Konzentration von  $3 \times 10^{-7}$  Mol/l eine maximale Zunahme der Kontraktilität von 36 %, bei einer Konzentration von  $4 \times 10^{-9}$  liegt diese bei +18%. In höheren Konzentrationen  $5 \times 10^{-5}$  bis  $3 \times 10^{-4}$  Mol/l, die für die Therapie irrelevant sind, zeigen die Verbindungen 1, 1a und 1h jedoch, wie erwartet, schwach negativ inotrope Wirkungen. Im  
35 therapeutischen Bereich dürften negativ inotrope Wirkungen jedoch nicht auftreten.

0173933

1 Tabelle I zeigt Konzentrationen ( $IC_{50}$ , mol/l) von Verbindungen I, die eine  
halbmaximale Hemmung der  $K^+$ -Depolarisationskontraktur der Gefäßringe im  
Organbad bewirken. A. bas. = Arteria basilaris, A. cor. = Arteria  
coronaria, A. saph. = Arteria saphena des Kaninchens; mittlerer Durch-  
5 messer 0,5-1,0 mm. Zum Vergleich werden die  $IC_{50}$ -Werte der Calcium-  
antagonisten Diltiazem und Nifedipin angegeben.

10

TABELLE I

15

20

25

30

35

Beispiel	A. bas.	A. cor.	A. saph.
1	$5 \times 10^{-9}$	$3 \times 10^{-8}$	$7 \times 10^{-9}$
1a	$2,4 \times 10^{-9}$	$2,7 \times 10^{-9}$	$8 \times 10^{-9}$
1h	$3 \times 10^{-6}$	$1,5 \times 10^{-8}$	$1 \times 10^{-6}$
1b	$6,6 \times 10^{-10}$	$7,5 \times 10^{-10}$	$3,4 \times 10^{-9}$
1c	$1,5 \times 10^{-8}$	$6,5 \times 10^{-8}$	$1 \times 10^{-6}$
1g	$5,9 \times 10^{-9}$	$3,2 \times 10^{-9}$	—
1l	$7,4 \times 10^{-9}$	$3,1 \times 10^{-8}$	$3,9 \times 10^{-7}$
1p	$1,6 \times 10^{-8}$	$5,3 \times 10^{-8}$	—
1q	$3,5 \times 10^{-8}$	$1,9 \times 10^{-7}$	—
2	$2,5 \times 10^{-7}$	$1 \times 10^{-6}$	$9 \times 10^{-8}$
2a	$6 \times 10^{-9}$	$1 \times 10^{-8}$	$1 \times 10^{-7}$
2b	$1,8 \times 10^{-9}$	$1,2 \times 10^{-8}$	$6 \times 10^{-7}$
Diltiazem	$1,2 \times 10^{-7}$	$1,7 \times 10^{-7}$	$2,9 \times 10^{-6}$
Nifedipin	$2,7 \times 10^{-9}$	$5 \times 10^{-9}$	$5,9 \times 10^{-8}$

Änderungen der Kontraktionsamplitude von isolierten Papillarmuskeln des Meerschweinchens (Reizfrequenz 250/min, Reizdauer 10 msec., Reizamplitude 10-20 V Feldreizung).

IC = Hemmkonzentration (inhibitory concentration), IC<sub>100</sub> entspricht maximaler Wirkung. Δ% = maximale Abnahme der Kontraktilität.

Die Hemmkonzentrationen von Diltiazem und Nifedipin sind zum Vergleich mit aufgeführt.

T A B E L L E I I

Beispiel	Zahl der Tiere	IC <sub>100</sub>	Δ%
1	(n=7)	3·10 <sup>-4</sup>	-40
1a	(n=4)	3·10 <sup>-4</sup>	-48
1g		1·10 <sup>-4</sup>	-38
1l		1.2·10 <sup>-4</sup>	-38
1p		1·10 <sup>-5</sup>	-23
1q		1·10 <sup>-5</sup>	- 7
1h	(n=4)	3·10 <sup>-4</sup>	-54
Diltiazem	(n=6)	10 <sup>-5</sup>	-60
Nifedipin*		10 <sup>-6</sup>	-80

\* Hof und Scholtysik, J. Cardiovasc. Pharmacol.  
5: 176-183 (1983), Versuche am Papillarmuskel  
des Kaninchens

0173933

1 Die Tabelle II zeigt die maximalen Wirkungen auf die Kontraktilität  
bei der jeweils hierfür nötigen Konzentration (IC 100 = Inhibitory  
Concentration). Hieraus ist ersichtlich, daß die Vergleichsver-  
bindungen bereits bei erheblich niedrigeren Konzentrationen (IC 100)  
5 eine höhere Abnahme der Kontraktilität zeigen. Die Konzentration  
IC 100 liegt weit außerhalb des therapeutischen Bereichs der er-  
findungsgemäßen Verbindung so daß dort eine negative Inotropie  
nicht zu finden ist. Daraus folgt, daß die therapeutische Sicher-  
heit der erfindungsgemäßen Verbindung gegenüber dem Stand der Technik  
10 erheblich gesteigert werden konnte.

15

20

25

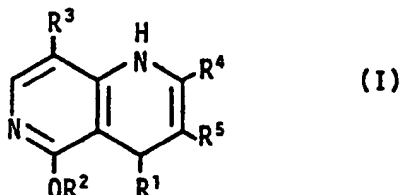
30

35

0173933

1 I. Patentansprüche für die Vertragsstaaten BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

5 1.) 1,6-Naphthyridin-Derivate der allgemeinen Formel I



15 in welcher

$R^1$  einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen oder hetero-  
aromatischen Ring,

20  $R^2$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlen-  
stoffatomen oder eine Benzylgruppe,

$R^3$  Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe oder  
einen Alkoxycarbonylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen

$R^4$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlen-  
stoffatomen und

25  $R^5$  eine Carboxylgruppe oder einen geradkettigen, verzweigten oder  
cyclischen Alkoxycarbonylrest, der bis zu 17 Kohlenstoffatome und  
gegebenenfalls auch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom  
enthält,

30 bedeuten

sowie gegebenenfalls deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

35

1 2.) 1,6-Naphthyridin-Derivate gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

5  $R^1$  einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch niedrige polare oder unpolare Reste substituierten Phenyl-, Thienyl-, Pyridyl- oder 2,1,3-Benzoxadiazolylrest darstellt.

10 3.) 1,6-Naphthyridin-Derivate gemäß Patentanspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^1$  einen unsubstituierten oder durch Halogen, Cyano, Nitro, Niederalkyl, Niederalkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Niederalkylen-dioxy, Niederalkylamino, Methylthio- oder Trifluormethylreste mono- oder disubstituierten Phenylrest oder einen Thienyl-, Pyridyl-, oder 2,1,3-Benzoxadiazolylrest,

$R^2$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe

20  $R^3$  Wasserstoff, 1-4 C Alkyl oder eine niedrigere Alkoxy-carbonylgruppe mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen

$R^4$  eine niedrigere Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen und

25  $R^5$  eine Carboxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe die bis zu 17 Kohlenstoffatome und gegebenenfalls auch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält,

bedeutet.

30 4.) 1,6-Naphthyridin-Derivate nach Patentanspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

35  $R^1$  einen unsubstituierten oder einen vorzugsweise in 2- oder 3-Position durch Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Methoxy, Difluormethoxy oder Trifluormethyl substituierten Phenylrest oder einen in 2,3- oder 2,6-Position durch Halogenatome, die gleich oder verschieden sein können, disubstituierten Phenylrest oder einen unsubstituierten Thienylrest

0173933

$R^2$  einen Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek. Butyl-, Isobutyl- oder Benzylrest

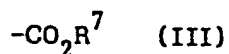
$R^3$  Wasserstoff, eine Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe oder einen Alkoxycarbonylrest der allgemeinen Formel II



in welcher  $R^6$  eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe bedeutet

$R^4$  einen Methyl- oder Ethylrest und

$R^5$  einen Carboxyl- oder Alkoxycarbonylrest der allgemeinen Formel III

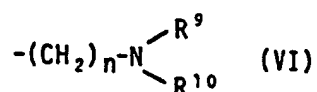


in welcher  $R^7$  entweder Wasserstoff, einen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert. Butyl- oder Benzylrest, eine Alkoxyalkyl- oder Alkylthioalkylgruppe der allgemeinen Formeln IV und V



worin  $R^8$  eine niedere Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen und n die Zahlen 2 oder 3 bedeutet

oder eine Aminoalkylgruppe der allgemeinen Formel VI

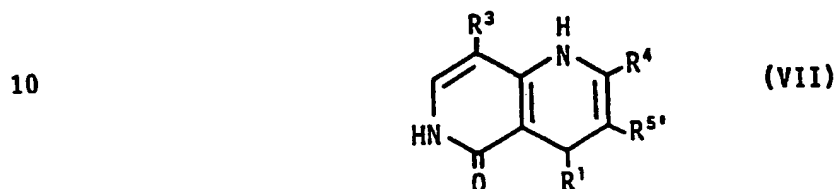


worin  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff eine geradkettige oder verzweigte niedere Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe darstellen oder gemeinsam eine niedere Alkylengruppe bilden und n die Zahlen 2 oder 3 bedeutet, darstellt.



0173933  
1 5.) (±)-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-  
1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester und dessen pharmakologisch  
verträgliche Salze.

5 6.) Verfahren zur Herstellung von 1,6-Naphthyridin-Derivaten der  
allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,  
daß man 1,6-Naphthyridinon-Derivate der allgemeinen Formel VII



15 in welcher R¹, R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben  
und R⁵' einen Alkoxycarbonylrest, der bis zu 17 Kohlenstoffatome  
und gegebenenfalls auch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoff-  
atom enthält, in an sich bekannter Weise alkyliert und die so  
20 erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I anschließend  
gewünschtenfalls in deren pharmakologisch verträgliche Salze  
überführt.

25 7.) Verfahren zur Herstellung von 1,6-Naphthyridin-Derivaten der  
allgemeinen Formel I nach Anspruch 1-5, in welcher die Reste  
1 bis 4 die obengenannte Bedeutung haben und R⁵ eine Carboxyl-  
gruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man 1,6-Naphthyridin-  
Derivate der allgemeinen Formel I, in welcher die Reste 1 bis 4  
die obengenannte Bedeutung haben und R⁵ einen Benzyloxycarbonyl-  
rest bedeutet in an sich bekannter Weise hydrogenolytisch spaltet.

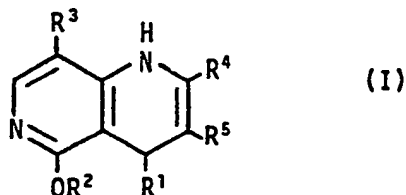
30

8.) Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einem 1,6-Naphthyridin-  
Derivat gemäß Anspruch 1 bis 5 als Wirkstoff.

35

Patentansprüche für Vertragsstaat AT

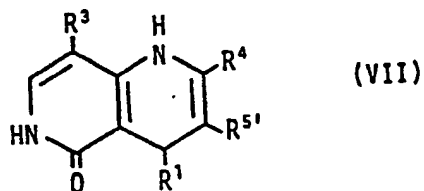
1.) Verfahren zur Herstellung von 1,6-Naphthyridin-Derivaten der allgemeinen Formel I



in welcher

- R¹ einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen oder hetero-aromatischen Ring,
  - R² eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe,
  - R³ Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe oder einen Alkoxy-carbonylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
  - R⁴ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und
  - R⁵ eine Carboxylgruppe oder einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkoxy-carbonylrest, der bis zu 17 Kohlenstoffatome und gegebenenfalls auch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält,
- bedeuten

sowie gegebenenfalls von deren pharmakologisch unbedenklichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man 1,6-Naphthyridin-Derivate der allgemeinen Formel VII



0173933

1 in welcher  $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung haben  
und  $R^{5'}$  einen Alkoxycarbonylrest bedeutet, der bis zu 17 Kohlen-  
stoffatome und gegebenenfalls auch ein Sauerstoff-, Schwefel-  
oder Stickstoffatom enthält,  
5 in an sich bekannter Weise alkyliert.

2.) Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1,6-Naphthyridin-  
Derivaten der allgemeinen Formel I, in welcher die Reste 1 bis 4  
die obengenannte Bedeutung haben und  $R^5$  eine Carboxylgruppe  
10 bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man 1,6-Naphthyridin-  
Derivate der allgemeinen Formel I, in welcher die Reste 1 bis 4  
die obengenannte Bedeutung haben und  $R^5$  einen Benzyloxycarbonyl-  
rest bedeutet in an sich bekannter Weise hydrogenolytisch spaltet.

15 3.) Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^1$  einen unsubstituierten oder durch Halogen, Cyano, Nitro, Nieder-  
alkyl, Niederalkoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Niederalkylen-  
dioxo, Niederalkylamino, Methylthio- oder Trifluormethylreste  
20 mono- oder disubstituierten Phenylrest oder einen Thienyl-,  
Pyridyl-, oder 2,1,3-Benzoxadiazolylrest,

$R^2$  eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu  
4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe

25  $R^3$  Wasserstoff, 1-4 C Alkyl oder eine niedere Alkoxycarbonylgruppe  
mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen

$R^4$  eine niedere Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen und

30  $R^5$  eine Carboxyl- oder Alkoxycarbonylgruppe mit bis zu 17 C-Atomen  
der bis zu 17 Kohlenstoffatome und gegebenenfalls auch ein  
Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält,

bedeutet.

35

1 4.) Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$   
einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch niedrige  
polare oder unpolare Reste substituierten Phenyl-, Thienyl-,  
Pyridyl- oder 2,1,3-Benzoxadiazolylrest darstellt.

5

5.) Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

10  $R^1$  einen unsubstituierten oder einen vorzugsweise in 2- oder 3-Position  
durch Halogen, Cyano, Nitro, Methyl, Methoxy, Difluormethoxy oder  
Trifluormethyl substituierten Phenylrest oder einen  
in 2,3- oder 2,6-Position durch Halogenatome, die gleich oder ver-  
schieden sein können, disubstituierten Phenylrest oder einen un-  
substituierten Thienylrest

15

$R^2$  einen Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek. Butyl-,  
Isobutyl- oder Benzylrest

20

$R^3$  Wasserstoff, eine Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe oder einen  
Alkoxycarbonylrest der allgemeinen Formel II



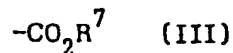
25

in welcher  $R^6$  eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe  
bedeutet

$R^4$  einen Methyl- oder Ethylrest und

30

$R^5$  einen Carboxyl- oder Alkoxycarbonylrest der allgemeinen Formel  
III



35

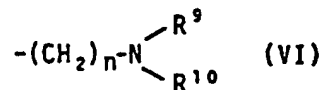
0173933

in welcher  $R^7$  entweder Wasserstoff, einen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert. Butyl- oder Benzylrest, eine Alkoxyalkyl- oder Alkylthioalkylgruppe der allgemeinen Formeln IV und V



worin  $R^8$  eine niedere Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen und n die Zahlen 2 oder 3 bedeutet

oder eine Aminoalkylgruppe der allgemeinen Formel VI



worin  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff eine geradkettige oder verzweigte niedere Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe darstellen oder gemeinsam eine niedere Alkylengruppe bilden und n die Zahlen 2 oder 3 bedeutet, darstellt.

6.) Verfahren nach Anspruch 1 bis 5 zur Herstellung von ( $\pm$ )-1,4-Dihydro-5-isopropoxy-2-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-1,6-naphthyridin-3-carbonsäureethylester und dessen pharmakologisch verträglichen Salzen.

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
A	US-A-4 304 914 (USV) * Anspruch 1; Spalte 3, Zeilen 61-64 *	1,8	C 07 D 471/04 A 61 K 31/435// C 07 D 213/50 (C 07 D 471/04 C 07 D 221:00 C 07 D 221:00 )
P, A	EP-A-0 133 530 (GÖDECKE) * Ansprüche 1,4 * -----	1,8	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			C 07 D 471/00 A 61 K 31/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 03-12-1985	Prüfer ALFARO I.
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			